

Q11 实施工作组

ICH Q11 指导原则：原料药开发和生产

（化学实体和生物技术/生物实体药物）

问&答

（中文翻译公开征求意见稿）

版本：2017 年 8 月 23 日

为了利于实施“Q11 指导原则”，ICH Q11 实施工作组开展了一系列问&答

ICH Q11 问&答

文件历史

编码	历史	日期
Q11 Q&A	本指导原则由ICH委员会批准进入第4阶段	2017年8月23日

参考文献

ICH Q3A Impurities in New Drug Substances (R2) 25 October 2006
ICHQ6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances October 1999
ICHQ6B Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/ Biological Products March 1999
ICH Q7 Good Manufacturing Practice of APIs November 2000
ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Questions and Answers 10 June 2015
ICH Q8(R2) Pharmaceutical Development August 2009 Part I: ‘Pharmaceutical Development’ November 2006 Part II: ‘Annex to Pharmaceutical Development’, November 2008 ICH
Q9 Quality Risk Management and the ICH Q9 Briefing pack November 2005
ICH Q10 Pharmaceutical Quality Systems June 2008
ICH Q-IWG Training Programme for ICH Q8/Q9/Q10 November 2010
ICH Q11 Development and Manufacturing of Active Pharmaceutical Ingredients May 2012
ICH S9 Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals 29 October 2009
ICH M7 Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities In Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk 23 June 2014

法律声明： 本文档受版权保护，本文件允许使用、转载、并入其他作品、改编、修改、翻译或分发，但必须在文件中声明版权归 ICH 所有。对文件的任何改编，修改或翻译，都必须明确标注、界定或以其他方式识别出对原始文件进行的更改。对原始文件的改编、修改或翻译均不由 ICH 赞同或赞助。本文件按“原样”提供，无任何担保。在任何情况下，ICH 或原始文件的作者对因使用本文档而引起的任何索赔，损害或其他责任概不负责。上述权限不适用于第三方提供的内容。因此，对于版权归属于第三方的文件，转载必须获得版权所有者许可。

目录

前言	4
1. 简介	5
2. 范围	5
3. 生产工艺开发	5
4. 生产工艺与过程控制的描述	5
5. 起始原料和源物质的选择	5
6. 控制策略	16
7. 工艺验证/评价	16
8. 采用通用技术文档（CTD）格式撰写的生产工艺开发及相关信息的呈递	16
9. 生命周期管理	17
10. 案例分析	17
11. 术语	17
12. 附件 1：决策树	17

前言

自 ICH Q11 指导原则定稿以来，世界范围内执行原料药研发和生产建议的经验已经提出请求，要求阐述起始原料的选择和依据。

本问&答（Q&A）文件旨在提供额外的阐述，促进和提高原料药起始原料选择和论证以及上市许可申请和/或药品主文件中应提供的信息的趋同性和协调性。Q&A 文件的重点是化学实体原料药。

本 Q&A 文件的适用范围同 ICH Q11。ICH Q11 适用于 ICH 指导原则 Q6A 和 Q6B 中范围部分所定义的原料药，但在咨询合适的监管部门后，也可适用于其他类型的产品。ICH Q11 不适用于药品开发临床研究阶段的申报内容。然而，ICH Q11 中的开发原则和这个支持性 Q&A 文件是在临床研究阶段考虑的重点内容。

通常，已被监管机构接受的 API 起始原料（例如，用于已授权药品）不需要根据 ICH Q11 总则或本 Q&A 文件中的建议进行重新论证，除非对生产工艺或控制方法做了重大变更。然而，对某个生产商的工艺可接受的起始原料，但对另一个不同的生产商而言，如其提交的该起始原料选择的论证不符合 ICH Q11 的要求，则可能会被视为不可接受。

Q&A 文件通篇使用的“申请人”应广泛地解释为上市许可持有人、申请人、药品生产商、和/或原料药生产商。

起始原料应根据预期商业化工艺的工艺知识进行指定。

附件 1 提供了形象化的决策树模板，决策树应用了 ICH Q11 关于起始原料选择和论证的所有一般性原则。

1. 简介

#	批准日期	问题	回答
不适用 (N/A)	不适用	此节没有起草 Q&A	

2. 范围

#	批准日期	问题	回答
不适用 (N/A)	不适用	此节没有起草 Q&A	

3. 生产工艺开发

#	批准日期	问题	回答
不适用 (N/A)	不适用	此节没有起草 Q&A	

4. 生产工艺与过程控制的描述

#	批准日期	问题	回答
不适用 (N/A)	不适用	此节没有起草 Q&A	

5. 起始原料和源物质的选择

#	批准日期	问题	回答
5.1		在选择起始原料时，	申请人在选择和论证所选起始原料时应考虑所有的 ICH Q11 基本原则，而

		是否应考虑并符合所有的 ICH Q11 基本原则?	不是只选择使用少数几个原则来论证起始原料。如果所选起始原料不符合所有的基本原则, 则应该给出合理解释说明, 为什么该起始原料是合适的。
5.2		在 ICH Q11 中所述的“起始原料”与 ICH Q7 中所述的“原料药起始原料”是一样的吗?	<p>是的。ICH Q11 声明在 ICH Q7 中的 GMP 条款适用于从开始使用“起始原料”的原料药生产工艺的每个分支。ICH Q7 声明适当的 GMP (在该指南中所定义的) 适用于自“原料药起始原料”进入工艺之后的生产步骤 (参见 ICH Q7 问&答 1.1)。因为 ICH Q11 设定了从“起始原料”开始的 ICH Q7 的适用性, ICH Q7 设定了 ICH Q7 的适用性开始于“原料药起始原料”, 这两个术语指的是相同的物料。</p> <p>ICH Q7 声明“原料药起始原料”是一种原料、中间体或用于一个原料药生产的另一个原料药。ICH Q7 提供了关于原料药 GMP 方面的指南, 但是, 它并没有提供关于起始原料选择和依据的具体指导。如果提议将一个化学物质 (包括也是原料药的情况) 作为起始原料, 则仍需要考虑所有 ICH Q11 的基本原则。</p>
5.3		ICH Q11 选择起始原料的基本原则是否适用于线性和汇聚式合成起始原料的选择?	适用。ICH Q11 的基本原则适用于线性和汇聚式合成起始原料的选择。除非分支汇聚点是在合适的起始原料之前, 否则 ICH Q11 的基本原则应被独立应用于汇聚式合成中的每一个分支。
5.4		ICH Q11 中选择起始原料的基本原则是否适用于发生多个化学变化, 但没有分离出中间体的工艺?	<p>适用。ICH Q11 的基本原则适用于发生多个化学变化, 但没有分离出中间体的工艺。当没有这样的分离 (例如, 结晶、沉淀) 时, 应该设计生产工艺 (如动力学) 或者单元操作 (例如, 萃取、蒸馏、使用清除剂) 对杂质进行充分控制或清除, 并在申报资料里进行描述。</p> <p>ICH Q11 的基本原则也适用于连续依序发生的化学转化。没有分离出来的中间体一般不是合适的起始原料。</p>
5.5		ICH Q11 声明“起始	“重要结构片断”的选择原则经常

		<p>原料作为重要的结构片段并入原料药的结构中”。那么，为什么在合成后期所用的明显包含有重要结构片断的中间体作为起始原料通常不被接受？</p>	<p>被误解为所选起始原料应该与原料药具有相似的结构。但是，正如 ICH Q11 所声明的，该原则旨在帮助将试剂、催化剂、溶剂以及其他原料与起始原料区分开来。</p> <p>该原则无意规定选择一个非常靠前或是非常靠后的中间体作为起始原料。如果选择的起始原料到原料药有多步化学转化步骤，并且依据 ICH Q11 的基本原则能给出可以接受的论证，则所选起始原料可以是市售物料经几步反应后所得的物料。具有“重要结构片断”不应作为起始原料选择的唯一依据。仅仅依据具有“重要结构片断”来论证一个起始原料不被监管机构所接受，因为恰当选择所选起始原料的其他原则也需要考虑。</p>
5.6		<p>市售化学品和定制合成的化学品之间有什么区别？</p>	<p>ICH Q11 声明“市售化学品通常是指除了拟定用作起始原料外，作为已存在的、有非药用市场进行销售的商品”。“定制合成化学品”的定义在 ICH Q11 中并未给出，但是定制合成化学品通常理解是为了某个原料药生产商的需求而特别制作的，可以是自制或者外包生产，或者是可供购买但只用于药物生产。在 ICH Q11 中描述市售化学品的“非药用市场”是为了排除那些声称作为市售化学品的中间体。</p> <p>ICH Q11 明确指出了市售化学品和定制合成化学品之间的区别。如果使用市售化学品作为起始原料，申请人通常不需要论证，而如果使用了定制合成化学品作为起始原料，则需要根据 ICH Q11 基本原则进行论证。</p> <p>仅仅是能够从多个供应商获得，并不能作为指定一种化学品是市售起始原料的唯一依据。还有定制合成化学品在一段时间内能从多个供应商处获取的情况。此类化学品仍需要根据 ICH Q11 选择起始原料的基本原则进行论证。</p> <p>市售化学品作为起始原料在合成的较后步骤引入是可以接受的，例如在原</p>

			<p>原料药之前的最后一步化学变化。</p> <p>如果一个小规模生产的化学品的生产规模足以供应原料药生产，并且该化学品也在现有非药用市场使用的话，则也适合作为市售起始原料。</p> <p>在某些情形下，某个化学品并不符合市售化学品的定义（例如，它并没有非药品用途），但其结构足够简单，也是可以经过简单论证被接受作为起始原料的（例如，受到保护的天然氨基酸）。在该种情况下应该给出选择起始原料的合理解释（问答 5.1）和拟定的控制策略能适当的控制原料药中的杂质。</p>
5.7		<p>ICH Q11 建议“申报资料 3.2.S.2.2 部分的生产工艺描述中通常应该包含对原料药的杂质谱产生影响的生产步骤。”，那么有关物质或致突变杂质达到什么水平会被认为是对原料药的杂质谱有影响呢？</p>	<p>如果一个非致突变杂质在原料药中的含量高于 ICH Q3A 规定的鉴定限度，则认为该杂质对原料药的杂质谱有影响。</p> <p>如果一个致突变杂质在原料药中的含量高于 ICH M7 规定的可接受摄入量的 30%，则通常认为该杂质对原料药杂质谱有影响。在这种情况下，控制策略通常包括对杂质在可接受限度水平的检测（见 ICH M7 第 8 部分）。ICH M7 所描述的所有方法均可以用来确定哪些杂质可能超过限度的 30%。</p> <p>根据 ICH M7 和 ICH S9，在某些情况下（例如，当原料药本身就具有遗传毒性，以及这些指南中所描述的其它情形），选择原料药起始原料时并不需要特别考虑上述水平的致突变杂质谱。在这些情形下，如果致突变杂质不超过 ICH Q3A 规定的鉴定限度，则认为对原料药的杂质谱没有影响。</p> <p>经过多个生产步骤仍然“持续存在”的杂质应结合问题 5.8 进行考虑。</p>
5.8		<p>在 ICH Q11 例 4 中“持续存在”的杂质的含义？</p>	<p>ICH Q11 建议“申报资料 3.2.S.2.2 部分的生产工艺描述中通常应该包含对原料药的杂质谱产生影响的生产步骤。”。但是，正如 ICH Q11 例 4 所描述的，当杂质在生产工艺的早期生成并且持</p>

			<p>续存在于原料药的多步反应时，可不适用该原则。通常情况下论证一个持续存在杂质需要基于该杂质在所选起始原料之前的一个或者多个步骤传递，并且不影响原料药的杂质谱（对于“影响”的定义参见问&答 5.7）。</p> <p>在例 4 中，化合物 B 中的一个杂质对原料药杂质谱有影响。从第 2 步到第 3 步（从化合物 B 到化合物 D）没有引入影响原料药杂质谱的其他杂质。如果第 2 步到第 3 步生成的杂质对原料药杂质谱有影响，则这些步骤就应该考虑包括在申报资料的 3.2.S.2.2 部分中。</p> <p>“持续存在”杂质可能会也可能不会在后续步骤中发生反应，但不能清除至可认为其对原料药杂质谱无影响的水平。比如，“持续存在”杂质可能具有类似于中间体或原料药的理化特性（例如，溶解度），像例 4 中的对映异构体杂质，对其清除就极其困难。</p> <p>ICH Q11 例 4 说明了如果合成路线中有一个“持续存在”杂质，即使它会影响原料药的杂质谱，但在起始原料质量标准中控制该杂质仍是可以接受的。因此并不总是需要将此类杂质的形成步骤放在 3.2.S.2.2 部分中，前提是满足了其它 ICH Q11 基本原则【ICH Q11 第 5.1.1 部分】。例 4 并不只局限于立体异构体杂质，也适用于其它类型的“持续存在”杂质。</p> <p>在例 4 中，从起始原料 D 到原料药有 3 个化学变化步骤。在例 4 中这 3 个步骤并不是想要暗示在所有情况中有 3 步化学转化步骤就足够了（参见问&答 5.11），也不是说 3 个化学变化步骤是强制的。</p> <p>在例 4 中应用的 ICH Q11 原则包括在所选起始原料 D 的质量标准中对映异构体杂质的控制，以及对 D 之前的步骤不影响原料药杂质谱的认知。申请人在申请中应该提供起始原料上游工艺中对</p>
--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

			持续存在杂质的控制策略。
5.9		<p>作为起始原料选择和论证的一部分，申请人当确定哪些生产步骤会影响原料药的致突变杂质谱时，需要考虑哪些内容。</p>	<p>作为确定哪些生产步骤会影响原料药杂质谱的一部分，申请人应首先识别出可能在生产工艺中生成或引入的致突变物质。申请人同时需要确定哪些步骤产生的致突变杂质达到了影响原料药杂质谱的水平（参见问答 5.7）。</p> <p>ICH M7 中的危害评估要素可以用来确定哪些实际存在或潜在的杂质被认为是具有致突变性的。</p> <p>对于选择和论证起始原料，建议采用以下方法：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 应该评估原料药中已经确定的杂质（实际存在的杂质）的致突变性。 • 应该评估从市售化学品到原料药的合成过程中所用的试剂、中间体的致突变性，如果它们可能影响原料药的杂质谱。需要注意的是，最终所选起始原料之前步骤中的一些试剂、中间体的遗传毒性也应该进行评估。 • 致突变物质如果是市售化学品或合成中间体中的杂质，或者是合成副产物，也可能出现在原料药中并达到与安全相关的水平。但是，这类致突变杂质和副产物通常会比试剂、溶剂和中间体出现的水平要低很多。因此，此类杂质从前期反应步骤残留到原料药的风险要比相同步骤中试剂、溶剂或中间体残留到原料药的风险要低。申请人应使用基于风险的推理来确定在哪些步骤应该对此类潜在杂质进行危害性评估，如果确认了合成过程中哪些步骤需要对这些杂质和副产物进行致突变性评估，则需要进行评估讨论。 <p>在对潜在致突变性杂质评估过程中所收集的信息可以在申报资料中提交，这些资料具有多方面的价值。例如，所拟起始原料的制定依据应包括证明所拟起始原料的上游（即合成路线更前面）没有紧邻步骤对原料药杂质谱形成影</p>

			<p>响。还有，所拟起始原料至原料药的生产步骤中致突变杂质形成和清除信息，或者是这些杂质在所拟起始原料质量标准中的受控信息可以用来支持所拟控制策略的适用性。ICH Q11 对“持续存在”杂质的特例也适用于致突变性杂质（参见问&答 5.8）。此外，如果涉及致突变性试剂或杂质的步骤不会影响原料药的杂质谱（参见问&答 5.10），则这些步骤可以在起始原料之前。</p> <p>在此问&答中给出的危害评估、致突变性杂质风险特性及其控制方法与 ICH M7 的原则相一致。但是，ICH M7 并未给出如何将致突变性杂质评估用于论证选择适当起始原料的具体指南。本问&答根据 ICH Q11 对于原料药杂质谱的影响概念，说明了 ICH M7 指导原则在起始原料选择和论证上的应用。</p> <p>此外，本问&答也不适用于 ICH M7 不适用的原料药和适应症类型（例如，基因毒性原料药、ICH S9 所说的晚期癌症）。</p>
5.10		<p>是否所有涉及致突变性试剂、杂质或区域选择性化学异构或立体异构体的所有步骤均需要包括在 3.2.S.2.2 部分的工艺描述中？</p>	<p>不。ICH Q11 起始原料选择的基本原则并不建议将所有涉及致突变性试剂、杂质的所有步骤均包括在 3.2.S.2.2 部分的工艺描述中。同样地，基本原则并不建议将所有涉及区域选择性化学异构或立体异构（可能会导致产生区域选择性化学异构或立体异构）的所有步骤均包括在 3.2.S.2.2 部分的工艺描述中。但是，当决定 3.2.S.2.2 部分是否需要包括这些致突变毒性试剂、杂质或区域选择性化学异构或立体异构体时，需要应用 ICH Q11 关于杂质的其它原则要求（问&答 5.7、5.8、5.9）和包括足够的生产工艺的要求（问&答 5.11）。例如，如果应用 ICH Q11 基本原则，致突变性化合物可能会在起始原料之前引入，也可能起始原料本身就具有遗传毒性。</p>
5.11		<p>ICH Q11 说“在申报资料中要充分描述原料药</p>	<p>在确认申报资料中的原料药生产工艺描述是否充分时，要考虑以下内容：</p>

	<p>生产工艺……”。申请人在选择起始原料时要考虑什么以确保原料药生产工艺在申报资料第 3.2.S.2.2 部分工艺描述中得到了充分描述？</p>	<p>申请人首先应评估在生产工艺中哪些化学变化步骤对原料药的杂质谱有影响。这些步骤一般应包括在 3.2.S.2.2 部分中（问&答 5.7、5.8、5.9）。</p> <p>其次，申请人要考察这些影响原料药杂质谱的步骤之前的几步。这些步骤如果存在以下情形则需要包括在 3.2.S.2.2 部分中：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 需要对这些步骤进行精确控制（例如，在一个较窄的参数范围内），才能避免生成可能影响原料药杂质谱的杂质。 • 这些步骤的生产工艺里包括一个用来控制特定杂质的单元操作，否则会对原料药的杂质谱产生影响。起始原料合成工艺中通常会包括纯化操作，但是为了避免定义一个更靠前的上游化合物作为起始原料而引入的纯化步骤通常认为是不合适的。 <p>在考虑前面 2 点之后，如果评估的结果是只有少数化学转化步骤，则通常要在 3.2.S.2.2 部分增加一个或多个其它的化学转化步骤才是适当的。这是为了确保有足够多的步骤是在 GMP 下实施的，从而减少污染风险，减少将来起始原料合成路线或供应商变更的风险。以下内容给出了关于此风险减少的清楚阐释，应该要一起考虑：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 虽然 ICH Q11 并没有指明需要有多少步骤应在 GMP 下实施，但 ICH Q11 建议在 3.2.S.2.2 部分包括“多个化学转化步骤”，以减少污染风险，支持在整个产品生命周期中有效实施控制策略。当只有少数几步时，则会增加污染的风险，需要申请人在其起始原料论证中进行说明，通常最好在 3.2.S.2.2 部分增加一步或者多步反应来降低风险。 • 此外还要考虑将来起始原料合成路线变更的潜在风险（参见问&答 5.16）。如果起始原料到原料药只有
--	---------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

			<p>少数的几步,就会增加由于起始原料上游的生产工艺改变而产生的杂质无法被检出或不能被适当清除的风险。为了确定需要包括多少额外的步骤,申请人也可以考虑其它方法来降低风险,例如,在所拟起始原料质量标准中应包括基于不同的理化分离和检测原理的分析方法,来检出较宽范围的可能杂质,并且为非特定杂质制订适当的可接受标准。</p> <p>申请人应该在起始原料选择依据中详细说明,为了确保合理降低风险,在论证申报资料第 3.2.S.2.2 部分中的工艺描述是否充分时综合考虑了哪些因素。</p>
5.12		起始原料质量标准中有哪些重要考虑事项?	<p>申请人应提供并论证所所选起始原料的质量标准(其中包括检测项目,参考的分析方法,以及适当的可接受标准),将其作为控制策略的一部分。</p> <p>起始原料的质量标准应包括鉴别和纯度检测(例如杂质控制),并包括含量、特定/非特定杂质和总杂、残留溶剂、试剂、元素杂质和致突变杂质的可接受标准。所用的分析方法应经过适当的验证。检测项目和可接受标准应根据工艺认知和控制策略而定。质量标准的制定依据应包括后续步骤清除杂质能力及风险评估。</p>
5.13		如果起始原料不是市售化学品,需要提供其合成路线中哪些信息?	<p>应提交所选起始原料制备信息(例如,起始原料生产工艺的流程图,标明所有使用的试剂、催化剂和溶剂),以帮助对起始原料的控制进行论证。应包括所拟起始原料中实际和潜在杂质信息。</p>

5.14		<p>市售化学品作为起始原料的申报资料中应包括哪些信息？</p>	<p>如果使用市售化学品作为起始原料，申请人通常不需要对其合理性进行论证（参见 ICH Q11 第 5.2.1 部分）。但是，申请人应提供基本信息（化学名、化学式和分子量）、杂质谱信息，以及生产工艺的控制策略如何支持起始原料质量标准的信息。</p> <p>如果原料药生产商需要执行额外的纯化步骤来确保市售起始原料具有一致的质量，ICH Q11 也建议将该额外的精制步骤包括在第 3.2.S.2.2 中，作为原料药生产工艺的一部分。</p> <p>申请人应进行适当的控制，并根据科学知识和可获取的信息对所选起始原料中合理推断的已知和潜在杂质的质量标准进行论证。</p> <p>ICH M7 声明“对于在合成原料药较晚引入的起始原料（合成路线已知的情况下），应评估该起始原料合成路线的最后一步的潜在致突变杂质。”如果起始原料是市售化学品，该评估可以用来确认适当的控制策略。</p> <p>申请人应对所有起始原料进行适当的控制，并对质量标准进行论证。</p>
5.15		<p>ICH Q11 的生命周期章节（第 9 部分）是否能应用于起始原料的生命周期管理？</p>	<p>是。除了在申报资料里提交的信息外，将来起始原料上游变更应该在申请者的药品质量体系（PQS）下来管理，来解决原料药质量的残留风险。ICH Q11 的生命周期管理部分强化了 ICH Q10 中所述的管理职责，它适用于起始原料生命周期管理。ICH Q10 第 2.7 部分（外包活动和购进物料的管理）建议“药品质量体系，包括在本部分所述的管理职责，应延伸至控制和审核所有外包活动以及所采购物料的质量。制药公司对确保外</p>

			<p>包活动和所购物料的质量管理程序的实施负最终负责”。</p> <p>ICHQ7 的第 7 部分（物料管理）和第 13 部分（变更控制）、ICH Q7 问答文件第 7 部分和第 13 部分，以及 ICH Q10 第 2.7 部分（外包活动和购进物料的管理）给出的指南适用于起始原料和起始原料供应商的管理。</p> <p>ICH Q9 及其附录为质量风险管理原则的使用提供了指导，其可用于起始原料的相关变更（例如，新的起始原料供应商、生产工艺或质量标准）。</p>
5.16		<p>ICH Q11 是否有关于起始原料之前步骤的批准后变更指南（例如，合成路线、试剂、溶剂、起始原料供应商）？</p>	<p>没有。起始原料之前步骤的批准后变更在 ICH Q11 里并没有明确说明。但是，ICH Q11 描述了基本的基于科学和基于风险的理念，这些理念应该用来评估批准后变更对起始原料之后工艺的影响(ICH Q11 第 9 部分—生命周期管理)，相同的理念也应该用来评估对起始原料之前的影响。</p> <p>例如，应评估起始原料之前的变更对起始原料所产生的影响（例如，当前杂质和潜在的新杂质，包括潜在的致突变性杂质和元素杂质），适当时还要评估对原料药产生的影响。该评估应基于风险评估和对所拟变更的科学认知，以及与起始原料的接近程度。并应包括对控制策略的评估（例如，起始原料质量标准的充分性，包括分析方法检出新杂</p>

			<p>质的能力)。</p> <p>正如ICH Q7 问&答文件第 13.1 中所述，供应链各方有责任将与质量和法规变更有关的信息转达给供应链中的下一客户，这样使得信息顺着供应链及时依次传递至药品生产商处。</p> <p>应根据地区法规和指南要求，将起始原料的批准后变更应报告给监管机构。</p>
--	--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

6. 控制策略

#	批准日期	问题	回答
不适用 (N/A)	不适用	此节没有起草 Q&A	

7. 工艺验证/评价

#	批准日期	问题	回答
不适用 (N/A)	不适用	此节没有起草 Q&A	

8. 采用通用技术文档 (CTD) 格式撰写的生产工艺开发及相关信息的呈递

#	批准日期	问题	回答
不适用 (N/A)	不适用	此节没有起草 Q&A	

9. 生命周期管理

#	批准日期	问题	回答
不适用 (N/A)	不适用	此节没有起草 Q&A	

10. 案例分析

#	批准日期	问题	回答
不适用 (N/A)	不适用	此节没有起草 Q&A	

11. 术语

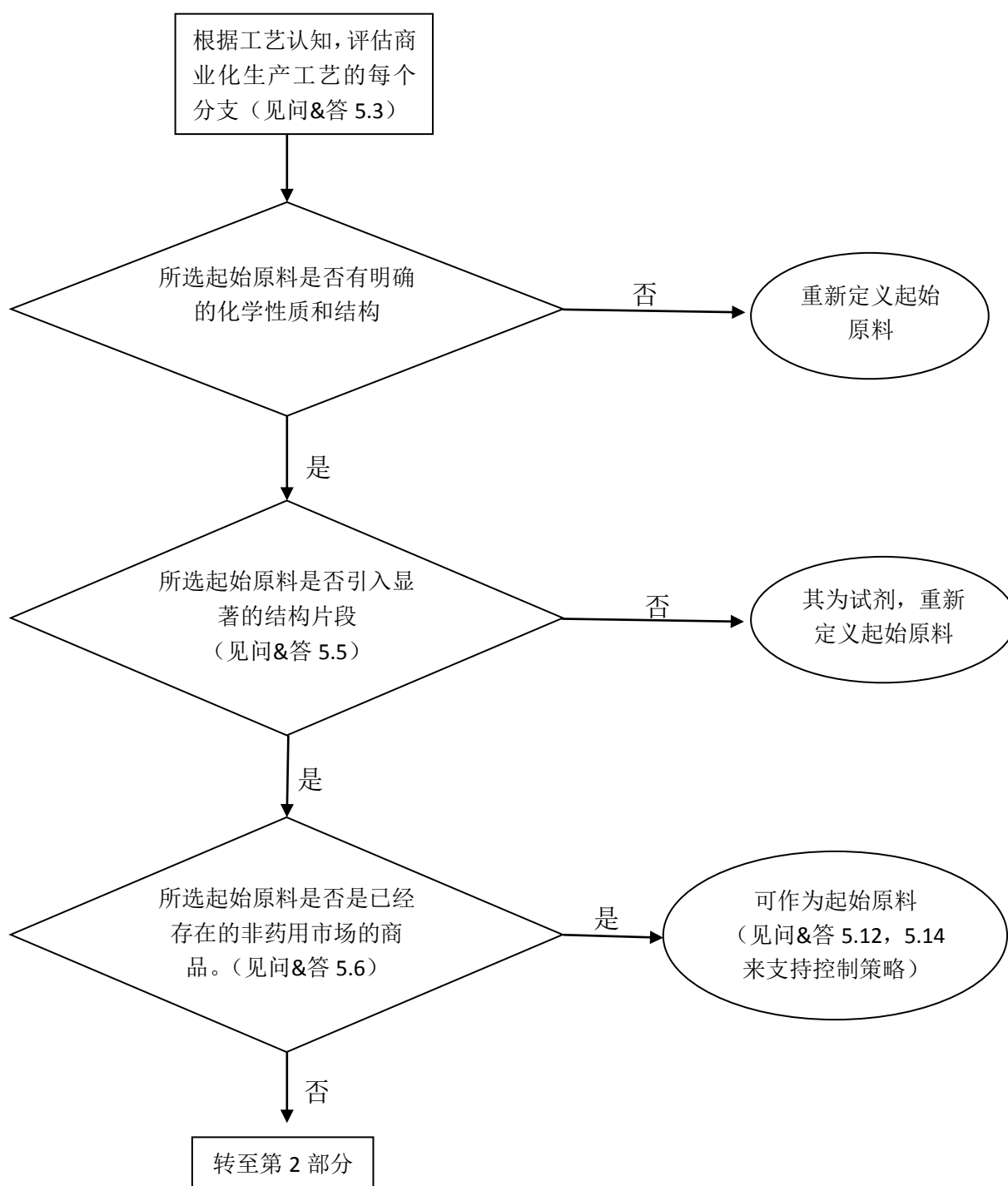
#	批准日期	问题	回答
不适用 (N/A)	不适用	此节没有起草 Q&A	

附件 1 决策树

本决策树作为形象的模板，应用了所有 ICH Q11 关于起始原料（SM）选择和论证的一般性原则。本决策树需要结合 ICH Q11 以及问答文件，不能单独使用。

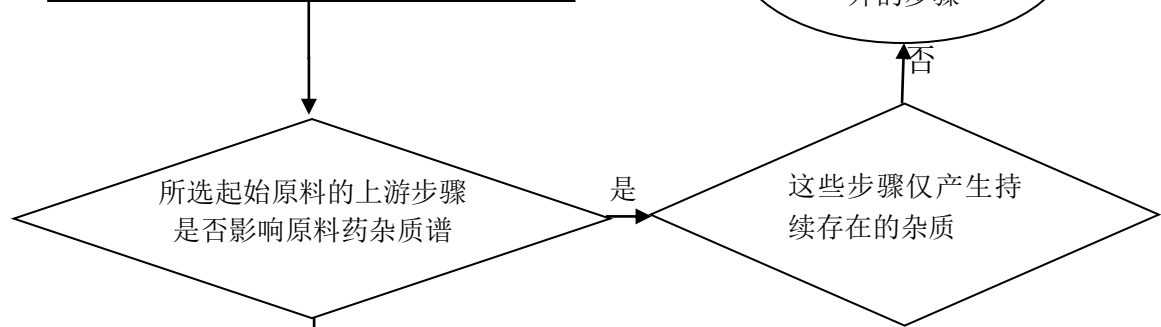
决策树的第一部分重点从所选起始原料的化学结构进行评估。决策树的第二部分重点考虑选择起始原料时哪些生产步骤影响原料药的杂质谱以及是否有足够的生产工艺在 GMP 下实施。

第 1 部分

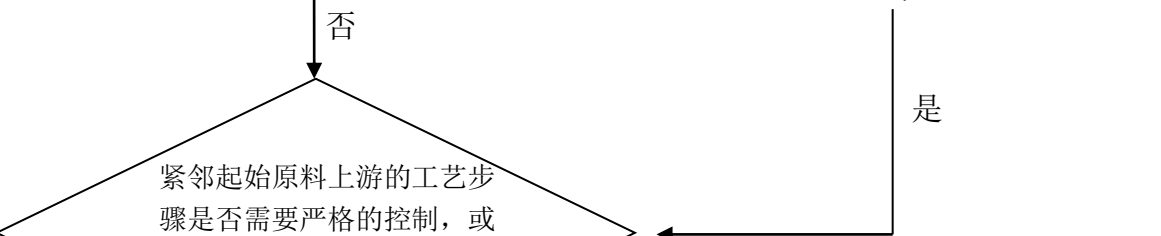


第 2 部分

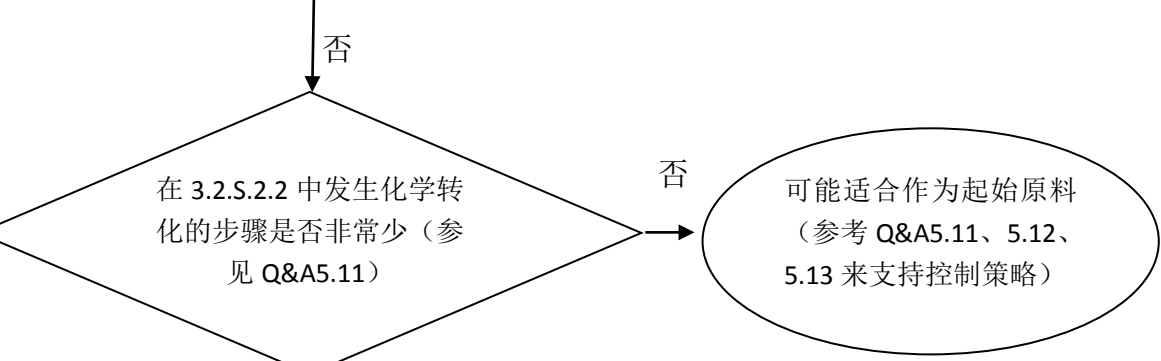
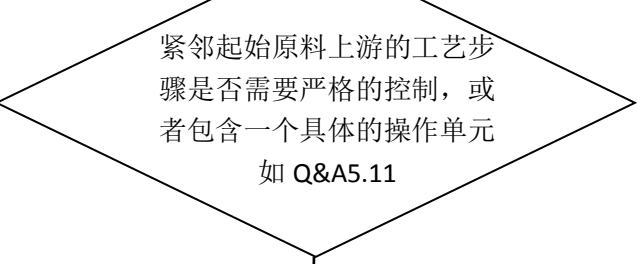
为了评估所选起始原料的上游或下游步骤是否影响终产品杂质谱，根据对商业化生产工艺的理解来分析原料药的杂质谱。



重新定义起始原料，例如增加额外的步骤



通常需重新定义起始原料，例如增加反应步骤



通常需要通过在 3.2.S.2.2 中增加一步或几步化学转化步骤来重新定义起始原料，当确定增加几步化学转化步骤时应考虑其他排除风险的方法 (参见 Q&A5.11)

可能适合作为起始原料 (参考 Q&A5.11、5.12、5.13 来支持控制策略)